SANGRE Y TEJIDO HEMATOPOYETICO

La sangre es una forma especializada del tejido conjuntivo, compuesta por una sustancia intercelular líquida llamada **plasma,** en la cual se encuentran en suspensión los elementos figurados: **hematíes, leucocitos y plaquetas.**
La sangre circula a través de un sistema de tubos cerrados, denominados **vasos sanguíneos.** En el adulto sano el volumen de la sangre es de 5 L y constituye aproximadamente el 8 % del peso corporal.
La sangre actúa manteniendo la composición adecuada y casi constante de los líquidos corporales, los que permiten la nutrición, el crecimiento y la función de las células del organismo.
Participa en el intercambio entre el medio externo y los tejidos corporales y además es portadora de hormonas y de otras sustancias biológicamente activas, que regulan el funcionamiento de órganos como el hígado, la médula ósea y las glándulas endocrinas.
La función primaria de los hematíes de la sangre es la de mantener en circulación una elevada concentración de hemoglobina, esencial para el transporte del oxígeno y CO_2.
Los leucocitos participan en el sistema de defensa del organismo, ya sea por medio de la respuesta celular inespecífica o por la respuesta inmunitaria específica. Por otra parte, en investigaciones realizadas se ha demostrado que los virus son potentes inductores del interferón (alfa) leucocitario humano, el cual tiene propiedades antivirales y antitumorales, por lo que actúan también en el sistema de defensa del organismo.
Las plaquetas son elementos formes o figurados de la sangre y participan en la prevención de las hemorragias a través de los mecanismos de la coagulación y en el mantenimiento de la integridad del endotelio vascular.

ELEMENTOS CONSTITUYENTES DE LA SANGRE

Plasma

El plasma constituye el líquido de la sangre y comprende el 55% del volumen de ella. Está compuesto por un 90 % de agua, un 7 % de proteína (fibrinógeno, albúmina y globulinas) y un 3 % de sales inorgánicas.
En el plasma se encuentran las sustancias nutritivas provenientes del sistema digestivo, las sustancias de desecho producidas por los tejidos y las hormonas.
Cuando la sangre se pone en contacto con el aire o se interrumpe la

circulación, una de las proteínas plasmáticas, el fibrinógeno, se precipita en forma de red (fibrina), dando lugar a la **coagulación**. Cuando este fenómeno se produce, del plasma coagulado se obtiene un líquido amarillento y transparente, denominado **suero sanguíneo**.

Elementos formes

El estudio de los elementos formes de la sangre tiene gran importancia clínica, pues la morfología, el número y las proporciones de los diversos tipos celulares), son indicadores del estado de salud. Por esta razón la hematología citológica se mantiene vigente, y es imprescindible en el examen sistemático de todo individuo.

El conjunto de datos cuantitativos y cualitativos se designa con el nombre de **hemograma**; sus valores normales varían con el sexo, la edad, el estado fisiológico, la ubicación geográfica del individuo, etc.

La cantidad de elementos circulantes se determina por las técnicas hemocitométricas, que permiten contarlos y referirlos a la unidad de volumen (mm^3).

Las características cualitativas se establecen a partir de la observación al microscopio de preparados (frotis) (figura 6.2), teñidos con la técnica de May-Grünwald Giemsa que permite reconocer la mayoría de los detalles morfológicos de hematíes, leucocitos y plaquetas.

La concentración de glóbulos rojos es de 5.106 mm^3 de sangre en el hombre y de 4.5. 106 en la mujer. Estas cifras pueden variar en estados patológicos y por la permanencia en grandes alturas.

Glóbulos rojos

Los glóbulos rojos (eritrocitos o hematíes) son células muy diferenciadas que han perdido durante su maduración todos los organitos.

Presentan un color amarillo verdoso pero en masas densas adquieren un color rojo, debido a la alta concentración que contienen de hemoglobina. Este pigmento se separa con facilidad de los hematíes por un fenómeno conocido con el nombre de **hemólisis**. La parte incolora que queda una vez que sale la hemoglobina es el estroma, denominado también **sombra del glóbulo rojo.**

Los eritrocitos de los mamíferos presentan la forma de discos bicóncavos (figura 6.3) y de perfil se presentan como cuerpos alargados con extremos redondeados. El tamaño en estado fresco es de 6 a 8 µm y en los frotis disminuye a 7 µm, debido a la deshidratación que sufren.

Una propiedad física característica de los eritrocitos es la tendencia a

adherirse entre sí, formando columnas en forma de **pilas de monedas** también denominadas **rouleaux.** Se considera que la causa de esta adhesión sea la tensión superficial de su membrana. Otra característica de los eritrocitos son los cambios de forma que sufren por la acción de los factores mecánicos y/o físicos. Esta propiedad se debe a que los eritrocitos son blandos y flexibles, pero una vez que dichos factores dejan de actuar, recuperan su forma primaria. Esto explica el paso de los eritrocitos por el sistema capilar (figura 6.4). En condiciones fisiológicas, existe un estado de equilibrio entre el interior de los eritrocitos y el plasma.

Una solución es llamada **fisiológica o isotónica**, al igual que el plasma, cuando no modifica el volumen de los eritrocitos; ejemplo de ello es la solución de cloruro de sodio al 0.9 % o la solución salina fisiológica. Los glóbulos rojos pueden presentar variaciones de tamaño, forma y contenido; se considera **anisocitosis** cuando los glóbulos rojos de un frotis sanguíneo tienen diámetros diferentes.

La **poiquilocitosis** se refiere a la variación de forma de los eritrocitos, que pueden ser falciformes, esféricos o aplanados (figura 6.5).

La variación del contenido se refiere a los cambios en la concentración de hemoglobina. Los glóbulos rojos hipocrómicos son pobres en hemoglobina y los hipercrómicos la contienen en exceso.

La membrana del eritrocito es semipermeable y a través de ella se realiza el transporte activo de algunas sustancias. Los eritrocitos transportan el oxigeno a los tejidos y el CO_2 a los pulmones. Tienen una vida media de 120 días, siendo destruidos en el bazo, hígado y médula ósea, por los macrófagos y no en la sangre. En la destrucción eritrocítica la molécula de hemoglobina se desdobla en hematina y globina. De la hematina se separa el hierro, que es utilizado de nuevo o almacenado y la bilirrubina que es secretada por el hígado con la bilis.

La formación de eritrocitos (eritropoyesis) está bajo control hormonal. La disminución de la presión parcial de oxígeno, su principal estimulante, hace aparecer en la circulación una hormona, la eritropoyetina (producida en el riñón).

Glóbulos blancos

Los glóbulos blancos o leucocitos son células nucleadas que se encuentran en cantidad mucho menor que los eritrocitos. El número promedio de leucocitos en la sangre circulante es de 5000 a 10000 mm^3, si bien en los niños y en algunos estados patológicos las cifras pueden ser más altas.

En la sangre humana pueden distinguirse dos tipos principalmente: Los leucocitos agranulosos y los granulosos. Este criterio de clasificación se

basa en la presencia de gránulos específicos en su citoplasma y se emplea, desde el punto de vista didáctico, en la mayor parte de los libros de texto; aunque se sabe que los leucocitos agranulosos pueden también presentar gránulos citoplasmáticos.
Hay dos tipos de leucocitos agranulosos, los **linfocitos,** que son células pequeñas de tamaño aproximado al eritrocito, núcleo redondeado y escaso citoplasma, y los **monocitos**, células de mayor tamaño, citoplasma mas abundante y núcleo ovalado o reniforme (figura 6.6).
Existen tres clases de leucocitos granulosos, los cuales contienen gránulos específicos en su citoplasma. Se les denomina **neutrófilos, eosinófilos y basófilos**, según la reacción de coloración de sus gránulos citoplasmáticos (figura 6.6).

Leucocitos agranulosos

Linfocitos

Los linfocitos son células esféricas que en la sangre humana pueden alcanzar un diámetro de 6-8 µm, aunque en ocasiones son de mayor tamaño. Forman parte del 26-40 % de los leucocitos sanguíneos y se presentan generalmente como células redondeadas, de núcleo grande, rodeado por un escaso borde citoplasmático. El núcleo es esférico y presenta una excavación pequeña. La cromatina condensada no hace posible la visualización del nucleolo en los frotis sanguíneos coloreados. El citoplasma tiene gran afinidad por los colorantes básicos (figura 6.7).
En las microfotografías electrónicas se aprecia (figura 6.8) que los linfocitos tienen pocas mitocondrias, los centriolos se localizan frecuentemente en la excavación del núcleo, los retículos endoplásmicos liso y rugoso son escasos y el aparato de Golgi se encuentra situado próximo a los centriolos. Existen abundantes ribosomas libres, lo cual explica la basofilia citoplasmática antes mencionada.
Aunque este tipo celular se clasifica como leucocito agranuloso, aproximadamente un 10 % de estas células pueden presentar gránulos azurófilos en su citoplasma, que a diferencia de los específicos en los granulocitos no tienen carácter constante.
Todas las características señaladas corresponden a los denominados **linfocitos pequeños**, los cuales se encuentran habitualmente en mayor proporción en la sangre periférica. Sin embargo, existen otros de mayor tamaño (10-12 µm de diámetro), los linfocitos **medianos y grandes** que presentan abundante citoplasma, núcleo de cromatina laxa y nucleolos prominentes, que se localizan en el tejido y órganos linfoides.

En la actualidad se sabe de la existencia de varios tipos celulares de linfocitos que desempeñan diversas funciones en los procesos inmunológicos del organismo. En la sangre periférica circulante encontramos dos tipos de linfocitos pequeños, unos denominados **linfocitos T**, provenientes del timo y de vida prolongada, en el hombre estos linfocitos llegan a tener una duración de años. Los otros linfocitos pequeños son los **linfocitos B,** denominados así porque se encontraron por primera vez en la **bursa de Fabricio**, que es una estructura saculiforme del epitelio intestinal de las aves. Estos linfocitos, a diferencia de los T, tienen generalmente una vida breve.
Según algunos investigadores, en el humano, aunque no se sabe con certeza, se piensa que los linfocitos B provienen de la médula ósea; otros son de la opinión que estos pueden derivar de las placas de Peyer del intestino. Los linfocitos de la sangre circulantes constituyen una población mixta de células en diversos estadios de actividad inmunológica.
De los linfocitos que se encuentran en la sangre periférica, del 65-75% corresponden al tipo T, los cuales se encuentran recirculando en ella.
En los cortes de tejidos y en los frotis sanguíneos es imposible identificar los dos tipos de linfocitos (T y B) con las técnicas hematológicas corrientes; sin embargo, los dos tipos pueden reconocerse utilizando técnicas especiales.
La membrana plasmática de los linfocitos B posee una gran densidad de moléculas de anticuerpos, del mismo tipo de los que fabrican cuando son estimulados. Por este motivo, los anticuerpos de superficie pueden reconocerse combinándolos con trazadores fluorescentes que se hacen posteriormente visibles mediante la microscopia de fluorescencia, los cuales aparecen como anillos fluorescentes alrededor de cada linfocito B. Los linfocitos T, poseen pocos anticuerpos en su superficie, de manera que aparecen sin fluorescencia cuando se utiliza esta técnica.
Los linfocitos B y T pueden también reconocerse mediante el uso del microscopio electrónico de barrido. Los linfocitos B presentan gran cantidad de proyecciones pequeñas en su superficie, mientras que la superficie de los linfocitos T es relativamente lisa (figura 6.9). Esta diferencia morfológica en la actualidad, se considera que responde a la técnica empleada.
Para distinguir estos dos linfocitos se utilizan también métodos histoquímicos. Con este fin se emplea la técnica del alfa naftil acetato esterasa ácida, la cual marca los linfocitos T maduros y los monocitos (figura 6.10).
Con respecto a la función de los linfocitos, estos pueden subdividirse en diferentes subpoblaciones, cada una de las cuales posee una función diferente en los mecanismos inmunológicos. Los linfocitos que maduran en el timo, linfocitos T o timodependientes, recirculan desde la sangre y la linfa

al tejido linfoide, actuando de forma continua en la "búsqueda de antígenos".
Respuesta inmunitaria mediada por células. Los linfocitos T expresan su actividad inmunológica por medio de la respuesta inmunitaria mediada por células. Cuando se localiza en los tejidos un antígeno específico, los linfocitos T están programados para reconocerlo y regresan a los tejidos linfáticos. En estos sitios los linfocitos se activan y se vuelven células blásticas, originando descendencias por mitosis. Algunas de estas células quedan en el tejido linfático como "células de memoria", capaces de iniciar una respuesta mas eficaz a una segunda exposición de este antígeno particular.
Otros linfocitos T entran en la circulación para ejercer su acción destructiva mediante las siguientes formas:
1. Los linfocitos T activados que producen sustancias (linfoquinas) activadoras de los macrófagos locales y circulantes. Estos macrófagos ejercen su actividad fagocitaria sobre los antígenos.

2. Linfocitos T activados, denominados **linfocitos T asesinos**. Inician la destrucción directa de las células por un proceso denominado **destrucción citotóxica.**

La acción destructiva se logra porque los linfocitos T liberan una sustancia citotóxica e inespecífica, que destruye la célula extraña que lleva el antígeno.

Respuesta inmunitaria humoral. En la respuesta inmunitaria humoral participan los linfocitos B; estos se consideran no recirculan de manera continua, como sucede con los linfocitos T. Los linfocitos B inmunocompetentes están programados para el reconocimiento de un solo antígeno; una vez que entran en la circulación, se activan, originan descendencia en los tejidos linfáticos. Cuando son estimulados por los antígenos, los linfocitos B se transforman en plasmablastos que se dividen posteriormente en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Se cree que una parte de estas células plasmáticas permanecen en el tejido linfoide como "células de memoria".

La secreción de las moléculas de anticuerpos por las células plasmáticas tiene lugar, en el interior del tejido linfoide o en el lugar de estimulación antigénica. En el primer caso los anticuerpos van al lugar afectado por el sistema vascular sanguíneo o por el sistema linfático.

Monocitos

También los monocitos están agrupados dentro de los leucocitos agranulosos. Son células de gran tamaño que miden de 9-12µm de diámetro, aunque pueden alcanzar 20 µm en los *frotis* secos; comprenden solamente del 2-8 % de los leucocitos de la sangre normal. Su aspecto morfológico recuerda en ocasiones, a los macrófagos del tejido conjuntivo laxo; poseen un citoplasma abundante de color azul grisáceo pálido (con las coloraciones de Giemsa), en el cual pueden observarse gránulos azurófilos de menor tamaño, pero más numerosos que los de los linfocitos. Por su contenido bioquímico se ha demostrado que estos gránulos son lisosomas primarios que intervienen en el proceso de la fagocitosis propio de esta célula. El núcleo de los monocitos es excéntrico e irregular; por lo general puede tener forma ovoide o reniforme y muestra una depresión profunda (figura 6.11).
En el citoplasma, cerca del núcleo, se encuentra el complejo de Golgi. También los monocitos presentan ribosomas libres, pero en menor proporción que los linfocitos y un escaso RER (figura 6.11).
Por su capacidad fagocítica, los monocitos ocupan un lugar entre las células que intervienen en la defensa del organismo. Algunos autores opinan que a partir de ellos se originan los macrófagos de diversos tejidos; hecho este que hace se les considere como parte del sistema de macrófagos (SMF).

Leucocitos granulosos

A diferencia de los linfocitos y monocitos, los granulocitos contienen en su citoplasma gránulos específicos que los caracterizan, así como un núcleo multilobulado (polimorfo), por lo cual en ocasiones reciben el nombre de leucocitos polimorfonucleares.

Neutrófilos

Entre los leucocitos de la sangre éstas son las células más abundantes. Comprenden del 55-65% del total de los leucocitos y su diámetro varia de 10-15µm en estado fresco, mientras que Este tipo de célula recibe su nombre según los numerosos gránulos neutrófilos que abundan en su citoplasma. Aunque en menor cantidad, en los neutrófilos maduros también se pueden observar gránulos azurófilos, denominados por otros autores como **primarios no específicos**. Estos en la microfotografía electrónica corresponden a gránulos de mayor densidad electrónica y mayor tamaño que los específicos o secundarios (figura 6.12).
El contenido y la función de ambos gránulos están en estrecha relación con

la capacidad bactericida y fagocítica de los leucocitos neutrófilos y contienen enzimas lisosómicas, tales como la peroxidasa. Aunque otros leucocitos también presentan polimorfismo en el núcleo, son verdaderamente los neutrófilos los llamados **polimorfonucleares**, por contener en su núcleo múltiples lobulaciones. Estos pueden presentar hasta cinco lóbulos ovales de forma irregular conectados entre sí por estrechos filamentos de cromatina. Un hecho notable en esta célula es la presencia de un pequeño apéndice nuclear, unido al resto del núcleo por un filamento fino de cromatina en forma de "palillo de tambor"; este se observa en un 3% de los neutrófilos de la sangre periférica en la mujer. Esta prolongación está en relación con el cromosoma sexual (figura 6.13).

Eosinófilos

Como su nombre lo indica, los leucocitos granulosos eosinófilos reciben este nombre por su afinidad con la eosina.

En estado fresco tienen aproximadamente de 9-10 µm de diámetro, mientras que en los *frotis* secos varían de 12-14 µm. Estas células representan del 1-3% del total de leucocitos en sangre normal, pudiendo elevarse en algunas enfermedades alérgicas y parasitarias.

En el humano el núcleo está compuesto por dos lóbulos, pero en roedores pueden tener múltiples lobulaciones, al igual que los neutrófilos; sin embargo, son los gránulos de tamaños uniformes y refringentes, los que caracterizan a estas células. Si bien con las técnicas de May-Grünwald Giemsa el aspecto de estos gránulos resulta aún más llamativo, en las microfotografías electrónicas se observa, en el interior del gránulo, cristaloides rectangulares de mayor densidad electrónica en el interior del gránulo (figura 6.14). Los gránulos contienen enzimas como peroxidasa, ribonucleasa, arilsulfatasa, catepsina, betaglucoronidasa y fosfatasa ácida y alcalina; sin embargo, carecen de lisozima y fagocitina. La ausencia de estas dos últimas enzimas hace pensar que los eosinófilos no tienen entre sus principales funciones la de captación y destrucción de las bacterias. Al igual que en los neutrófilos, en las células maduras se pueden encontrar algunos gránulos azurófilos o primarios; estos son muy escasos (figura 6.14).

Aunque los eosinófilos no poseen una actividad fagocítica como la de los neutrófilos, se sabe que son capaces de fagocitar complejos de antígeno-anticuerpo y que participan en los mecanismos de defensa.

Basófilos

De todos los leucocitos sanguíneos, los basófilos son las células más difíciles de observar, pues constituyen el 0-1% y su tamaño es

aproximadamente igual al de los neutrófilos, de 10- 12µm. El núcleo es de contornos irregulares y en ocasiones bilobular.
Lo m1as sobresaliente en la morfología de estas células es su citoplasma repleto de gránulos redondos de tamaño variable y su afinidad por los colorantes básicos; presentan metacromasia. A diferencia de los gránulos de los otros granulocitos estos no son lisosomas, pues contienen histamina, heparina y serotonina (figura 6.15).
La función de los basófilos aún no está bien definida, aunque existen datos que sustentan que ellos liberan heparina e histamina en la sangre circulante, por lo cual se considera que tienen cierta relación con las células cebadas del tejido conjuntivo.

Plaquetas

Las plaquetas sanguíneas son corpúsculos anucleados en forma de discos biconvexos, redondos u ovales, cuyo diámetro está comprendido entre 1.5-3 µm. Vistos de perfil tienen forma de bastón (figura 6.16).
En el hombre su número varia entre 150 000 a 350 000 plaquetas/mm^3. Cuando la sangre sale de los vasos las plaquetas se adhieren unas a otras, lo que dificulta el conteo plaquetario.
En las extensiones de sangre, con la coloración de May Grünwald Giemsa, se distinguen en la plaqueta dos zonas bien definidas, una porción central compuesta por granulaciones púrpuras denominadas *cromómera* y una porción periférica homogénea y mas clara, la *hialómera*.
En la cromómera se localizan mitocondrias, ribosomas, glucógeno, vesículas dilatadas y gránulos. El significado fisiológico de estos gránulos se desconoce, aunque se supone que contienen el factor 3, uno de los factores que intervienen en la coagulación.
La hialómera contiene en su porción periférica un anillo constituido por microtúbulos, estos son los responsables del movimiento y contractilidad de las plaquetas y de la formación de los seudópodos; la contractilidad de las plaquetas es de especial importancia en la adhesividad y coagulación.
Los microtúbulos están relacionados con la trombostenina, una proteína contráctil del tipo actina.
En la hialómera hay sustancias plaquetarias, como son los factores 2 y 4, adrenalina, noradrenalina, fibrinógeno y serotonina. En las plaquetas hay también enzimas que intervienen en el metabolismo intermediario de glúcidos, lípidos, ATP y ATP asa.
La membrana plasmática tiene, además de las propiedades histoquímicas comunes a todas las membranas, los factores de la coagulación y antiplasmina, un inhibidor de la fibrinólisis.

Origen de las plaquetas. Las plaquetas se originan de los megacariocitos, células gigantes de la médula ósea (figura 6.17). Los megacariocitos tienen un diámetro de 50 a 100 µm, un núcleo polilobulado y un citoplasma ligeramente acidófilo, lleno de granulaciones púrpuras.
Se estima que fragmentaciones del citoplasma de los megacariocitos se desprenden de ellos y constituyen las plaquetas (figura 6.18).
La vida media de las plaquetas es de 6 a 12 días. Las plaquetas son eliminadas de la sangre por fagocitosis de los macrófagos que se encuentran en el bazo, la médula ósea y el hígado. Las plaquetas intervienen en la hemostasia, ya sea por medio de las sustancias que liberan para estimulas la contracción de los vasos lesionados y evitar la pérdida de sangre, o por medio de la aglutinación en el punto de lesión de los endotelios, de manera que favorecen una solución de continuidad, participan también en la formación de tromboplastina, uno de los pasos fundamentales en la iniciación de la coagulación. A continuación se resumen en el cuadro 3, las principales características que distinguen a los elementos figurados de la sangre.

CORRELACION HISTOFISIOLOGICA EN EL TEJIDO SANGUINEO

Los elementos formes de la sangre realizan variadas funciones en el organismo.
Los eritrocitos son los encargados de transportar en la hemoglobina el O_2 y el CO_2.
Es importante tener presente lo necesario que es la deformabilidad del eritrocito en la microcirculación sanguínea: los hematíes tienen un diámetro de 8µm y el capilar puede ser mucho menor, esto es posible dado que el eritrocito es blando y flexible.
Los leucocitos constituyen una línea de defensa del organismo, ellos se mantienen recirculando en la sangre y se dirigen a las áreas donde se ha asentado una infección.
Se considera como mecanismo defensivo del organismo la respuesta celular inespecífica, proceso que incluye una respuesta tisular (inflamación aguda), la cual induce cambios locales en el flujo sanguíneo y atracción hacia el lugar afectado de monocitos y neutrófilos, que se transportan en la sangre y la respuesta inmunitaria específica, pues la función primordial del sistema inmunitario es la producción de una respuesta específica a agentes patógenos específicos. De esta forma se activa el sistema inmunitario, fundamentalmente los dos tipos de linfocitos y los macrófagos cooperan en la destrucción de los agentes patógenos (respuesta inmunitaria celular).

Las infecciones virales inducen en los leucocitos, principalmente en los linfocitos T y los neutrófilos, la secreción de una sustancia antivírica, el interferón, por lo que estas células participan también mediante esta vía en la defensa del organismo.
Las plaquetas participan en la coagulación sanguínea, manteniendo a su vez la integridad de los endotelios. La coagulación está relacionada con las propiedades histoquímicas de la membrana plasmática de las plaquetas, la membrana plasmática contiene factores de la coagulación. En la hialómera hay sustancias plaquetarias que también intervienen en este proceso.
Los microtúbulos de las hialómera contribuyen a la contractilidad de las plaquetas, lo cual es importante en la adhesividad y la coagulación.
También son de destacar las sustancias activas, hormonas, inmunoglobulinas, etc. que son transportadas por la sangre y que desencadenan variadas funciones en el organismo.

ELEMENTOS CONSTITUYENTES DEL TEJIDO HEMATOPOYETICO

El tejido hematopoyético es aquel en el cual tiene lugar la formación de las diversas células de la sangre. En el ser humano se consideran tejidos hematopoyéticos, el mieloide y el linfoide.
En este capítulo nos referiremos a la variedad mieloide. El tejido linfoide lo estudiaremos en el capítulo correspondiente al Sistema Linfático.

Tejido mieloide

En el adulto, el tejido mieloide está limitado a la médula ósea, que ocupa la cavidad interior de los huesos.
La médula ósea experimenta cambios con la edad, su función no es igualmente activa en el recién nacido que en el adulto. En su evolución pasa por etapas, las cuales por su aspecto macroscópico se denominan *médula roja y amarilla*.
En el feto y en el recién nacido, la médula es intensamente activa, constituye la denominada *médula roja*, a ésta el tejido adiposo la invade, de manera que en el adulto encontramos *médula amarilla inactiva*.
En el adulto la médula roja se halla en el diploe de los huesos del cráneo, en las costillas y el esternón, en los cuerpos vertebrales, en algunos huesos cortos y en los extremos de los huesos largos. La composición citológica de la médula ósea puede estudiarse realizando cortes histológicos o extensiones; en este último caso se emplea material obtenido por punción. Para hacer el medulograma se punciona cualquier hueso que contenga médula roja hematopoyética.

En algunos procesos patológicos, para obtener una información adecuada de lo que acontece y poder establecer un diagnóstico y tratamiento adecuado, es necesario indicar el estudio citológico simultáneo de la sangre periférica y de los órganos hematopoyéticos.

El estroma de la médula ósea está constituido por una trama de fibras reticulares y colágenas con abundantes vasos sanguíneos, fundamentalmente sinusoides y células del estroma: fibroblastos, macrófagos, células reticulares, células endoteliales, células adiposas y células osteógenas.
Los fibroblastos son abundantes y son las responsables de la formación de las fibras colágenas. Los macrófagos también son abundantes y actúan como fagocitos.
Las células reticulares son grandes, de forma irregular, con citoplasma y núcleo pálidos.
Estas células emiten prolongaciones de su citoplasma que conectan con células adyacentes y forman una trama. De acuerdo a las características de sus prolongaciones y de sus núcleos reciben distintas denominaciones y son particularmente abundantes en el tejido linfoide, donde tienen participación importante como presentadores de antígeno.
Las células endoteliales forman parte de la pared de los vasos sanguíneos que encontramos en la médula ósea, especialmente la pared de los sinusoides donde están unidos estrechamente entre sí y permiten el intercambio entre la sangre y el medio circundante.
En la médula ósea las células reticulares producen las fibras reticulares.
Las células adiposas están esparcidas entre las demás células del estroma, así como las células osteógenas a las cuales se les atribuye que ellas mismas o su descendencia hagan que la UFC elabore células de la serie mieloide.
El parénquima de la médula ósea está constituido por células libres, eritrocitos, leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y plaquetas, además de toda la línea celular que le precede a estas células.
Este proceso de formación de células de la sangre se conoce con el nombre de hematopoyesis.

Hematopoyesis

Desarrollo embrionario

Las primeras manifestaciones de proliferación hematopoyética se producen

en parte del saco vitelino durante el transcurso de la segunda y tercera semanas de desarrollo embrionario.
Los focos de proliferación se observan como pequeñas lagunas, rodeadas del endotelio de los vasos sanguíneos en formación, donde yacen grandes eritroblastos.
La pared de los vasos formados se elonga y la confluencia de estos origina el sistema vascular, el cual pondrá en contacto la circulación vitelina con la intraembrionaria.
A partir de la sexta semana, en el hígado se establece el centro de hematopoyesis. Entre los cordones de células hepáticas, los hemocitoblastos proliferan, dando origen a los distintos tipos de células sanguíneas, donde predomina la eritropoyesis sobre la formación de granulocitos, linfocitos y megacariocitos.
Posteriormente se desarrolla el tejido mieloide de la médula ósea, cuando los primordios cartilaginosos de los huesos han sido invadidos por mesénquima en el proceso de osificación; esto ocurre alrededor del tercer mes de vida fetal. Por último aparece tejido hematopoyético en el bazo, hacia el octavo mes de embarazo.
De todos estos órganos productores de células hemáticas en el período embrionario, sólo la médula ósea mantiene su actividad hematopoyética después del nacimiento.

En el transcurso de algunos estados patológicos pueden apreciarse focos hematopoyéticos en algunos de los órganos ya mencionados, proceso conocido como *hematopoyesis extramedular*.

Teorías hematopoyéticas

El tema de la hematopoyesis ha sido uno de los más discutidos en el campo de la Histología. El principal punto de desacuerdo radica en determinar el carácter de las células originales de las distintas líneas de diferenciación celular.
En la actualidad se acepta la teoría monofilética, que establece que todos los tipos celulares de la sangre se originan de una célula madre primitiva, la **UFC** (**Unidad Formadora de Colonias**), porque ha podido demostrarse mediante experimentos. Años atrás los partidarios de la teoría monofilética, planteada en sus inicios por Maximov, establecían como célula madre primitiva al hemocitoblasto.
La UFC o célula madre pluripotencial da lugar a diferentes líneas de diferenciación, como se puede observar en el cuadro 4.

Eritropoyesis (formación de eritrocitos)
Aunque en la sangre periférica los eritrocitos constituyen el mayor porcentaje de los elementos formes, sólo constituyen en la médula una minoría de las células sanguíneas en desarrollo.
Existen dos causas principales para que esto se produzca: una, el rápido desarrollo de células inmaduras a células maduras, para lo cual se requiere sólo tres días y, la otra, su larga vida en sangre periférica, en comparación con la de los granulocitos. Para facilitar la descripción del proceso de desarrollo del eritrocito se ha dividido su estudio en distintas etapas; sin embargo, se debe de tener en cuenta que esto es un fenómeno continuo y que, en ocasiones, se hace difícil diferenciar con exactitud el final y el principio de dos etapas sucesivas.
Las etapas del desarrollo eritrocítico, partiendo de la UFC-E, a la cual podemos considerar como la célula progenitora inmediata y que es sensible a la Eritropoyetina, son: proeritroblasto, eritroblasto basófilo, eritroblasto policromatófilo, normoblasto, reticulocito y eritrocito.
A continuación pasamos a describir las principales características de cada etapa (figura 6.19).

Eritroblasto basófilo (rubriblasto*)*. Es una célula voluminosa, puede alcanzar de 12 a 15 µm de diámetro, su núcleo es vesiculoso y presenta uno o dos nucleolos bien definidos. La basofilia citoplasmática es intensa, producto del elevado número de ribosomas que presenta (figura 6.19). Una característica de estas células, precisada por M/E es el poco desarrollo del RER y del Aparato de Golgi. Al proliferar y diferenciarse aumentan los ribosomas libres y se convierten en:

Eritroblasto basófilo. Es de tamaño algo menor que el proeritroblasto, y su núcleo presenta condensación de la cromatina, con lo cual puede quedar enmascarado el nucleolo. El citoplasma, observado al M/E, muestra un aumento de los ribosomas libres y la presencia de polirribosomas que aumentan más su basofilia. Se plantea en esta etapa una escasa síntesis de hemoglobina. El desarrollo de otros organitos es mínimo.

Eritroblasto policromático (rubricito*)*. Esta célula es producto de las continuas divisiones mitóticas del eritroblasto basófilo y la mayor producción de hemoglobina.
En su citoplasma se sintetiza una cantidad mayor de hemoglobina y provoca que con la tinción de Giemsa aparezca una coloración rosada en contraste con la azul violácea del citoplasma basófilo, por lo cual recibe el nombre de

eritroblasto policromático. Por su parte, el núcleo tiene cambios en la red cromatínica, observándose una condensación mayor de ella (figura 6.19).
Al continuar su proceso de diferenciación el eritroblasto policromatófilo puede seguir dos vías, convertirse en un normoblasto o transformarse en un reticulocito.
Normoblasto (metarubricito). El proceso de división de las células antecesoras y el aumento de la concentración de hemoglobina en el citoplasma, ha dado lugar a una inversión en la afinidad del citoplasma por los colorantes. En esta etapa el citoplasma se muestra acidófilo, lo que recuerda la tinción de las células maduras; razón por la cual la nueva célula originada recibe el nombre de *normoblasto*. Posteriormente el núcleo se hace cada vez más picnótico, la célula pierde su capacidad de dividirse y, al final de la etapa, expulsa su núcleo y se convierte en un eritrocito (figura 6.19).

Reticulocito. El reticulocito o eritrocito inmaduro tiene como característica fundamental la presencia de una red interna muy fina que se pone de manifiesto cuando esta célula se tiñe de forma supravital con azul brillante de cresilo. Este elemento inmaduro presenta un ligero color azulado con la tinción de Romanovski, producto de los vestigios del aparato de síntesis proteica que quedan en su citoplasma (ribosomas y polirribosomas). Al perder estas células su estructura reticular se convierten en **glóbulos rojos maduros o eritrocitos** (figura 6.19).

Eritrocito. Todo este proceso que acabamos de describir no es más que la "traducción" morfológica del desarrollo de la síntesis de hemoglobina en el transcurso de diferenciación de de la serie roja; en resumen, estas transformaciones se manifiestan a través de un descenso progresivo del tamaño celular, la pérdida progresiva de todos los organitos celulares, el aumento de la síntesis de hemoglobina y la pérdida del núcleo.

Muchos son los factores que tienen que estar presentes para que ocurra un desarrollo normal del eritrocito. Entre ellos tenemos la presencia de los componentes básicos de la hemoglobina: globina grupo hemo e hierro, así como los elementos que funcionan como coenzimas en el proceso de síntesis (ácido ascórbico, vitamina B12 y el factor intrínseco). Cualquier déficit en uno de estos factores, trae como consecuencia estados patológicos que se manifiestan en los eritrocitos en los distintos tipos de anemia (figura 6.19).

Granulopoyesis (Formación de granulocitos).

Granulocitos

A partir de sus precursores los distintos tipos de leucocitos granulosos o granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) al igual que el eritrocito, pasan por diferentes etapas de maduración reconocible, por orden de aparición son el promielocito, mielocito, metamielocito y granulocito maduro.

Por tanto, las etapas de maduración que a continuación vamos a estudiar corresponden a todos los tipos de granulocitos, teniendo en cuenta que estos van a diferenciarse entre ellos a partir de las características de los gránulos específicos de las células maduras.

Promielocitos. Son células algo mayores y su citoplasma basófilo presenta zonas localizadas de acidofilia. Su núcleo, redondeado u oval, contiene cromatina laxa donde se visualiza un nucleolo bien desarrollado. Caracteriza a esta etapa la presencia de gránulos densamente azurófilos denominados **gránulos inespecíficos o primarios** (figura 6.19).

Mielocitos. En esta etapa de diferenciación de los promielocitos estos proliferan y se diferencian en los mielocitos, en los cuales comienza la síntesis de los gránulos secundarios o específicos. Como durante este período los mielocitos no sintetizan los gránulos azurófilos y sí los específicos, y además mantienen una rápida división celular, la concentración de los gránulos azurófilos va disminuyendo, y aumenta la de los gránulos específicos. Otro de los aspectos que se observa en esta etapa es la reducción del volumen celular y la disminución de la basofilia citoplasmática. Ya a finales de este proceso el núcleo comienza a adoptar la forma de herradura (figura 6.19).

Metamielocito. Luego de ocurridas las divisiones consecutivas de los mielocitos, las células cesan su división y disminuyen su tamaño. El núcleo, que en un inicio tenía la forma esférica, comienza a identarse y su cromatina se condensa mucho más. En la etapa final de metamielocito las células pueden ser llamadas **células en banda**. Stabkerniger, o simplemente, *stab* (figura 6.19), fundamentalmente las que se diferenciaron en granulocitos neutrófilos.

Granulocito maduro o segmentado. Presentan las características ya estudiadas anteriormente para cada uno de los tipos celulares y pasa de la médula ósea a la sangre a través del citoplasma de las células endoteliales de los sinusoides por los llamados "pasos de migración" que aparecen al ocurrir esta última.

Linfopoyesis (formación de Linfocitos)

La carencia de elementos diferenciadores de los estadios de maduración, tales como pigmentos, gránulos específicos y cambios morfológicos nucleares, hace difícil el establecimiento de las etapas de diferenciación en los linfocitos. Se requieren técnicas como la autorradiografía, la microscopía electrónica, la citoquímica y otros métodos inmunológicos para determinar el ciclo de diferenciación de los elementos linfoides.
Los linfocitos se originan a partir de la UFC del tejido hematopoyético. Algunas células en el estadio embrionario migran hacia el timo en desarrollo, penetran en su cápsula y se distribuyen en la periferia de la corteza. Es aquí donde sufren un proceso de transformación para dar origen al linfocito T o timocito.
Luego de este proceso de diferenciación pasan de nuevo al torrente circulatorio y llegan a los distintos tejidos linfoides (bazo, ganglios, etc.). Estas células tienen un largo período de vida; pueden durar meses o años en la circulación sanguínea y linfática del ser humano (figura 6.19).
Al igual que los linfocitos T, los B tienen su origen en las células primitivas del tejido hematopoyético embrionario.
La mayoría de los autores plantean que la médula ósea es el lugar donde los precursores derivados de la UFC se transforman en linfocitos B; luego estos pasan al torrente circulatorio y se asientan en órganos como el bazo, los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides, donde son capaces de diferenciarse en células plasmáticas o plasmocitos, al ser estimuladas por la presencia de un antígeno.
Tanto en el proceso de maduración de linfocitos T o B, como en la diferenciación de estas a células inmunológicamente funcionales (células plasmáticas, de memoria y otras), los linfocitos pasan por un período de transformación con características morfológicas semejantes que no nos permiten diferenciar en cual de las etapas se encuentran las células. Sus patrones citológicos corresponden a los denominados *linfocitos medianos y de gran tamaño*.

Monocitopoyesis (formación de monocitos)

Al igual que el resto de las células estudiadas, los monocitos se originan en el tejido mieloide de la médula ósea, en el interior de la cual tiene lugar el proceso de maduración a partir de la célula progenitora de la serie neutrófilo-monocito-macrófago, pasando por dos etapas, el monoblasto y el promonocito. La célula formada, **monocito**, pasa a la sangre, donde se mantiene por un período de 40 h aproximadamente y migra después hacia

el tejido conjuntivo u otro órgano, dando lugar a los macrófagos (figura 6.19).

Megacariopoyesis. (Formación de plaquetas)

Se admite que los megacariocitos se originan del progenitor común eritrocito-megacariocito por medio de una etapa intermedia, el megacariocito, célula de gran tamaño, con un núcleo voluminoso, muchas veces dentado y de cromatina laxa.
Los megacariocitos dan origen a los megacariocitos mediante una forma peculiar de división nuclear, en la cual el núcleo experimenta varias divisiones mitóticas, sin la consecuente división citoplasmática (figura 6.19).
Los megacariocitos presentan en su citoplasma un sistema de membrana encargado de delinear la extensión de las plaquetas futuras. Después que el citoplasma se ha fragmentado para formar las plaquetas, los megacariocitos se contraen y fragmentan su núcleo. Esta célula tiene un corto período de duración en la médula ósea.

Sistema de macrófagos

El sistema retículo endotelial (SRE) incluye variados tipos celulares, los cuales se distinguen fundamentalmente por su localización y función que realiza en el organismo, *fagocitosis activa*. Nos muestran diferencias morfológicas capaces de distinguirlas entre ellas.
Las células fagocíticas fueron descubiertas en el siglo XIX por Metchnikoff, quien se percató de que algunas células del tejido conjuntivo eran capaces de captar colorantes que se inyectaban vitalmente; a estas células se les denominó *macrófagos*.
A principios del siglo XX Aschoff descubrió que las células fagocitarias también estaban presentes en los sinusoides hepáticos, en el bazo, en los sinusoides de los ganglios linfáticos y en la médula ósea. A este grupo celular se le propuso el nombre de *sistema retículo endotelial* (SRE). Aunque Maximov y otros autores estuvieron en desacuerdo con esta denominación, pues no incluía a los macrófagos del tejido conjuntivo, este término ha sido el que clásicamente se ha utilizado por la mayoría de los especialistas. En los últimos años también se le ha denominado *sistema* **retículohistiocitario.** El problema fundamental de la denominación de este sistema consiste en la diversidad de criterios respecto a la celularidad que integra el sistema, ya que sus funciones han estado bien definidas. Sin embargo, actualmente los datos obtenidos por medio de las técnicas autorradiográficas y microscopía electrónica han permitido dilucidar algunos

de los problemas básicos. El uso de la timidina marcada con tritio, ha permitido conocer el origen de las células de Kupffer del hígado y de otros macrófagos. Para estos estudios se utilizaron células antecesoras de los monocitos, ya que estos últimos no suelen dividirse, lo que implica la no incorporación de ADN.
Las células se fijaron y se estudiaron con el empleo combinado de autorradiografía y microscopía electrónica. Los estudios arrojaron datos tales como que las células de Kupffer se originaban a partir de los promonocitos y no de las células endoteliales, como antiguamente se pensaba. Estos resultados indican que no existe un componente endotelial en el sistema, por lo que resulta un equívoco el término SRE empleado por Aschoff. A partir de estas investigaciones, hoy día la mayoría de los autores, como Furth (1975), utilizan el nombre de *sistema mononuclear fagocítico* (SMF) o simplemente *sistema de macrófagos*.

Este sistema incluye:

1. Macrófagos del tejido conjuntivo, los denominados por algunos autores, histiocitos.
2. Macrófagos de la sangre, representados por monocitos.
3. Macrófagos alveolares del pulmón.
4. Macrófagos en el hígado, denominados células de Kupffer.
5. Macrófagos presentes en bazo, ganglio linfático y médula ósea.
6. Macrófagos presentes en las glándulas endocrinas: suprarrenales e hipófisis.
7. Microglia, localizadas en el SNC, de origen mesodérmico (figura 6.20).
8. Células mesangiales, localizadas en el riñón.

El sistema de macrófagos participa en la depuración de la sangre y de los fluidos orgánicos. En el bazo y en el hígado los macrófagos fagocitan los eritrocitos y acumulan pigmento de hemosiderina en el citoplasma. En el bazo también son captados los gérmenes u otros microorganismos patógenos que llegan en la sangre.
En el SNC el líquido cefalorraquídeo es depurado por las microglias y el líquido tisular por el sistema linfático.
Los macrófagos, además de fagocitar, participan también en el sistema inmunológico del organismo fagocitando los antígenos, que son degradados parcialmente y fijados en la superficie celular; se sabe que los macrófagos activan los linfocitos T mediante los mecanismos de cooperación celular. Se ha demostrado también la participación de los macrófagos en la producción del interferón, sustancia antiviral.
De lo expuesto podemos inferir que el sistema de macrófagos participa

activamente en la defensa del organismo, ya sea mediante la fagocitosis, la respuesta inmunitaria, la cooperación celular o produciendo interferón.